

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected
Print/Save Selected	Free

1. 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0003465966

WPI Acc no: 1985-239898/

XRAM Acc no: C1985-103979

Cholesterol increment-inhibitor – contains catechin deriv.

Patent Assignee: MITSUI NORIN KK (MITS-N)

Inventor: HARA M; OOYA M

Patent Family (2 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 60156614	A	19850816	JP 198410980	A	19840126	198539	B
JP 1990044449	B	19901004	JP 198410980	A	19840126	199044	E

Priority Applications (no., kind, date): JP 198410980 A 19840126

Patent Details

Patent Number	Kind	Lang	Pgs	Draw	Filing Notes
JP 60156614	A	JA	6	0	

Alerting Abstract JP A

The inhibitor contains a tea-catechin deriv. of formula (I) where R1 is H or OH; R2 is H or (II).

USE – (I) are known, are typically included (–) epicatechin, (–) epigallocatechin, (–) epicatechin gallate, and (–) epigallocatechin gallate.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: CHOLESTEROL; INCREMENT ; INHIBIT; CONTAIN; CATECHIN; DERIVATIVE

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-031/35; A61K-035/78; C07D-311/62			Secondary		"Version 7"

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A01; B12-H03

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-156614

⑬ Int.Cl.
 A 61 K 31/35
 // C 07 D 311/62

識別記号
 ADN

庁内整理番号
 7330-4C
 6640-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)8月16日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 コレステロール上昇抑制剤

⑯ 特 願 昭59-10980

⑰ 出 願 昭59(1984)1月26日

⑱ 発明者 原 征彦 静岡市駒形通5-11-8

⑲ 発明者 大矢 真弓 静岡市遠藤新田392-10

⑳ 出願人 三井農林株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目1番地1

㉑ 代理人 弁理士 久保田 勝郎

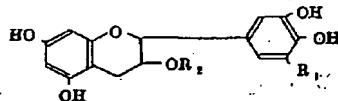
明細書

1. 発明の名称

コレステロール上昇抑制剤

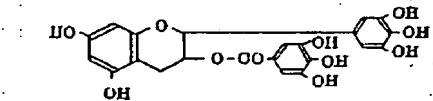
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中、R₂はOHあるいはOR₂を、R₃はOHあるいは-OO-C₆H₄-OHを示す。)で表わされる茶カテキン類を有効成分とするコレステロール上昇抑制剤。

2. 茶カテキン類が式



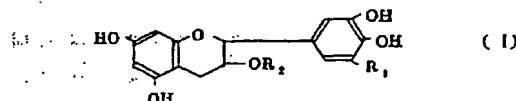
で表わされる(+)-エピガロカテキンガレートである特許請求の範囲第1項記載のコレステロール上昇抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

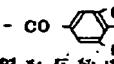
本発明はコレステロール上昇抑制剤に関する。血中および肝臓中における脂質、特に血中コレステロールの増加による血管老化に伴なつて惹起される各種心臓疾患、脳疾患等は近年重大問題となつており、これらの発症を予防する薬剤の出現が求められている。

本発明者らは茶カテキン類を製造する方法に関し、既に茶葉中より効率よく茶カテキン類を採取することに成功し、併せてその生理活性についても研究を進め、いくつかの知見を得た。たとえばチアードに対する抗酸化性、天然着色料に対する退色防止効果、天然精油の劣化防止効果、魚類腐敗臭の抑臭効果、細菌類に対する静菌効果等である。その後、さらに研究を続けた結果、茶カテキン類がすぐれたコレステロール上昇抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至つた。

すなわち本発明は一般式



特開昭60-156614(2)

(式中、R₁はHあるいはOHを、R₂はHあるいは-CO-を示す。)で表わされる茶カテキン類を有効成分とするコレステロール上昇抑制剤である。

茶カテキン類とは、一般に茶タンニンと呼ばれているものの主成分であり、生茶葉あるいは煎茶乾物中に10～25%程度含まれ、茶の渋味乃至苦味を形成する成分である。なお、紅茶の場合はこれらカテキン類が液化重合した形で存在している。

茶カテキン類は、本発明者らの開発した方法(特開昭58-94069号、同58-120963号)によつて製造することができ、通常次の4種類に分類される。

(+)エピカテキン(式中、R₁=H、R₂=H)(以下、EGCと略す。)

(-)エピガロカテキン(式中、R₁=OH、R₂=H)(以下、EGCと略す。)

(-)エピカテキンガレート(式中、R₁=H、R₂=-CO-)(以下、EGCGと略す。)

(+)エピガロカテキンガレート(式中、R₁=OH、R₂=-CO-)(以下、EGCGと略す。)

これら茶カテキン類のうちでは、EGCGがほぼ半量を占める。これら茶カテキン類は水溶性であるが、予め少量のエタノールに溶解させることによつて容易に油脂等と混合させることができる。

茶カテキン類が血中コレステロールの上昇を抑制するばかりでなく、肝臓中脂質(特にコレステロール)の蓄積を抑制する強い効果を有していることを以下の実験によつて確認した。なお、以下において粗カテキンとは上記4種類の茶カテキン類の混合物を意味する。

実験例 1

1群6匹のwistar系雄離乳ラット(3週令体重約40g)3群を用い、25%カゼインを含む基本飼料を与え3～4日間飼育し、体重55～60gに達したものを1匹ずつステンレス製懸垂飼育籠に移して実験に供した。

実験群は強制的に血中コレステロールを増加させる為に、シュークロースおよびラードを各々

15.0%、コレステロールを1.0%添加した対象群を第1群とし、これに対し、1.0%および2.0%粗カテキンを添加した群を夫々第2群、第3群とする。飼料組成は第1表に示したとおりである。

飼育は、室温24±1°C、相対湿度45～55%，6時より18時まで照明、18時より6時まで消燈の空氣動物室で一匹ずつステンレス製懸垂飼育籠に入れ、飼料と水は自由に摂取させて4週間飼育し、その間の成長、飼料摂取量を調べた。飼料は粉末であり、目皿を有する肉厚ガラス製カップに入れて与えた。

4週間飼育後、12時間飢餓にし、あらかじめペペリソ(1000単位/ml)溶液を添加した注射筒を用いて心臓より採血し、遠心分離(3000rpm×20min)してプラズマを得た。各臓器は重さを測定し、肝臓は凍結乾燥後粉末化して実験に供した。

プラズマ中の成分のうちヘマトクリットは毛細管によるミクロヘマトクリット法、ヘモグロビンはシアンメトヘモグロビン法、グルコースは酵素

法によつて定量した。総コレステロール量はZak-Henry法により、トリグリセライドおよびFree-HDL-、LDL-コレステロールは酵素法により定量した。

肝臓中脂質はFolch法により抽出し、肝臓中コレステロールおよびトリグリセライドはプラズマと同様にして定量した。

第1表 飼料組成

成 分	組成(%)		
	第1群	第2群	第3群
カゼイン	25.0	25.0	25.0
α-デンプン	35.84	34.9	33.9
シュークロース	15.0	15.0	15.0
ラード	15.0	15.0	15.0
コーン油	2.0	2.0	2.0
塩混合	5.0	5.0	5.0
ビタミン混合	1.0	1.0	1.0
塩化コリン	0.1	0.1	0.1
コレステロール	1.0	1.0	1.0
カフェイン	0.06	—	—
粗カテキン	—	1.0	2.0

BEST AVAILABLE COPY

特開昭60-156614(3)

4週間を通じて各群とも飼料摂取、成長共に正常であつた。プラズマ中成分の測定結果を第2表に、肝臓中成分の測定結果を第3表に示す。

第2表

	第1群	第2群	第3群
ヘマトクリット(%)	44.0±1.0	46.0±0.8	45.4±0.5
グルコース(mg/dl)	155.8±9.9	174.0±10.6	145.2±4.1
総コレステロール(mg/dl)	141.7±6.5 ^{a)}	111.7±3.5 ^{b)}	109.9±6.0 ^{b)}
Free-コレステロール(mg/dl)	26.15±2.51 ^{a)}	20.82±1.38 ^{a)}	21.48±1.78 ^{a)}
Free-コレステロール(mg/dl)	115.5±7.8 ^{a)}	90.87±4.06 ^{b)}	88.42±4.84 ^{b)}
HDL-コレステロール(mg/dl)	46.83±7.72 ^{a)}	47.06±1.24 ^{a)}	49.02±4.58 ^{a)}
LDL-コレステロール(mg/dl)	78.50±4.85 ^{a)}	54.76±3.21 ^{b)}	50.89±3.19 ^{b)}

a), b) は $p = 0.05$ における有意差表示

第3表

	第1群	第2群	第3群
総脂質(%)	22.50±1.16 ^{a)}	14.94±0.62 ^{b)}	10.38±0.21 ^{c)}
総トリグリセライド(mg)	764±54 ^{a)}	562±33 ^{b)}	266±20 ^{c)}
トリグリセライド(mg/肝臓)	77.6±4.6 ^{a)}	59.8±3.8 ^{b)}	33.3±1.3 ^{c)}
総コレステロール(mg)	283±19 ^{a)}	213±17 ^{b)}	149±21 ^{c)}
コレステロール(mg/肝臓)	28.6±1.1 ^{a)}	22.6±1.7 ^{b)}	18.4±1.9 ^{b)}

a), b), c) は $p = 0.05$ における有意差表示

プラズマにおいて、ヘマトクリット、グルコース値は3群とも正常値を示した。総コレステロール量は、対象群に対して粗カテキンを1.0%、2.0%添加することによってコレステロール上昇が抑制されていることがわかる。また、コレステロールの存在形態においては、Free-およびHDL-コレステロール量に差はなく、体内へのコレステロール蓄積に最も関与していると思われるLDL-コレステロール量が対象群では多いが、粗カテキン添加によつて著しく抑制されている。

肝臓中の総脂質の割合は、解剖時重量に換算して対象群が22.5%と非常に高いのに対し、粗カテキン添加によつて14.9%、10.4%と顕著に低くなっている。トリグリセライド、コレステロール量においても粗カテキン添加によつて対象群に比べて著しく低下した。

実験例2

1群6匹のWistar系雄乳ラット(3週令体重約40g)4群を用い、実験例1と同様な条件下4週間飼育し、実験に供した。

実験群は25%カゼインを含む基本飼料を与える基本食群を第1群とし、強制的に血中コレステロールを増加させる為にシューグロースおよびラードを各々15.0%，コレステロール1.0%，さらにはNaコレート0.2%添加した対象群を第2群とする。対象群に対し、EGCGを0.5%および1.0%添加した群を第3群、第4群とする。飼料組成は第4表に示す。

第4表 飼料組成

成 分	組成(%)			
	第1群	第2群	第3群	第4群
カゼイン	25.0	25.0	25.0	25.0
α-チグナン	63.9	35.7	35.2	34.7
シューグロース	-	15.0	15.0	15.0
ラード	-	15.0	15.0	15.0
コーン油	5.0	2.0	2.0	2.0
塩混合	5.0	5.0	5.0	5.0
ビタミン混合	1.0	1.0	1.0	1.0
培化コリン	0.1	0.1	0.1	0.1
コレステロール	-	1.0	1.0	1.0
Naコレート	-	0.2	0.2	0.2
粗カテキン	-	-	-	-
EGCG	-	-	0.5	1.0

4週間を通じて各群とも飼料摂取、成長共に正常であつた。プラズマ中成分の測定結果を第5表に、肝臓中成分の測定結果を第6表に示す。

特開昭60-156614 (4)

第5表

	第1群	第2群	第3群	第4群
ヘマトクリット (%)	4.65±1.6	4.46±1.0	4.39±0.8	4.27±0.6
ヘモグロビン (g/dl)	1.465±0.19	1.323±0.010	1.347±0.14 ^{a)}	1.324±0.18 ^{a)}
グルコース (mg/dl)	175.6±36 ^{a)}	178.5±7.3 ^{a)}	182.7±7.3 ^{a)}	185.6±5.3 ^{a)}
総コレステロール (mg/dl)	93.38±48.9 ^{a)}	223.7±14.3 ^{b)}	142.8±4.8 ^{c)}	114.0±8.6 ^{a)}
Free-コレステロール (mg/dl)	26.69±1.29	39.67±1.72	28.23±1.47	22.57±1.29
総コレステロール-コレステロール (mg/dl)	66.58±3.73	184.0±1.32	114.6±4.2	91.75±7.50
HDL-コレステロール (mg/dl)	53.45±29.4 ^{a)}	21.56±1.45 ^{b)}	3.106±1.45 ^{c)}	2.970±1.07 ^{c)}
LDL-コレステロール (mg/dl)	11.30±0.81 ^{a)}	16.38±1.05 ^{b)}	8.527±4.60 ^{c)}	5.34±4.83 ^{d)}
トリグリセリド (mg/dl)	1.627±7.1 ^{a)}	92.08±8.01 ^{b)}	74.12±6.05 ^{b)}	71.89±8.87 ^{b)}

a), b), c), d)はp=0.05における有意差表示。

第6表

	第1群	第2群	第3群	第4群
総脂質 (%)	5.20±0.13 ^{a)}	3.295±0.69 ^{b)}	2.873±0.81 ^{c)}	2.399±0.57 ^{d)}
総トリグリセリド (mg)	880±64 ^{a)}	1929±49 ^{b)}	1.64±88 ^{c)}	1.046±77 ^{d)}
トリグリセリド(%)	1.17±0.06 ^{a)}	1.61±3 ^{b)}	1.28±3 ^{c)}	0.984±6.6 ^{d)}
総コレステロール (mg)	36.2±1.5 ^{a)}	131.8±8.1 ^{b)}	107.2±3.0 ^{c)}	81.5
コレステロール (mg/g肝臓)	4.83±0.11 ^{a)}	10.6±3 ^{b)}	8.43±2.2 ^{c)}	7.14

a), b), c), d)はp=0.05における有意差表示。

プラズマにおいて、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよびグルコースは各群とも正常値を示した。総コレステロール量は、基本食群が93.3 mg/dlであったのにに対し、対象群は22.4 mg/dlと増大しているが、0.5%, 1.0% EGGs 添加によって14.3 mg/dl, 11.4 mg/dlとコレステロールの増加を抑制した。特に1.0% EGGs を添加した第4群は基本食群と有為な差はなく、強制的にコレステロール値を上昇させる食餌の影響を完全に抑制した。コレステロールの存在形態も、基本食群に対し対象群はHDL-コレステロールが少なく、LDL-コレステロールが多いが、これに対し第3群、第4群ではHDL-コレステロールが多くなりLDL-コレステロールが少なくなった。

肝臓中の総脂質の割合は、解剖時重量に換算して基本群5.2%に対し対象群は3.3.0%と極めて増大したが、0.5%, 1.0% EGGs 添加によって28.7%, 24.0%と著しく減少した。トリグリセリド、コレステロール量においても、EGG添加によって対象群に比べて増加を抑制した。

尚、実験例1, 2を通じて第4週目の糞中脂質量をFolch法により測定したところ、いずれも対象群に比べ粗カゼインあるいはEGG添加群の方が大きな値を示した。

実験例3

1群6匹のWistar系雄性乳ラット(3週令体重約40g)2群を用い、実験例1と同様な条件下で4週間飼育し、実験に供した。

実験例1, 2を通じて血中および肝臓中の脂質、特にコレステロールを強制的に増加させる飼料を与えて、粗カゼイン、EGG添加によってその増加を抑制することがわかった。しかし、コレステロールは細胞膜構成成分、各臓ホルモン前駆物質として重要であり、正常値に保つ必要がある。

そこで、今回の実験ではEGGはコレステロール強制添加食に添加した時にはコレステロール値を下げるが、基本食に添加した時には影響しないことを確かめる。

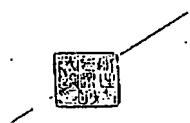
従つて、実験群は2.5%カゼインを含む基本飼料を与える基本食群を第1群とし、これに対して

BEST AVAILABLE COPY

1.0 % EGCG添加した群を第2群とする。飼料組成は第7表に示す。

成 分	割 成 (%)	
	第1群	第2群
カゼイン	25.0	25.0
α-デンプン	63.9	62.9
コーン油	5.0	5.0
塩混合	5.0	5.0
ビタミン混合	1.0	1.0
塩化コリン	0.1	0.1
EGCG	—	1.0

2週間を通じて2群とも飼料摂取、成長共に正常であつた。プラズマ中成分の測定結果を第8表に、肝臓中成分の測定結果を第9表に示す。



プラズマにおいて、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよびグルコースは2群とも正常値を示した。総コレステロール量も基本食群が9.5 mg/dl、第2群が10.3 mg/dlと有為な差は見られず、その他の成分でも差は見られなかつた。

肝臓中の総脂質の割合は、解剖時重量に換算して基本食群（第1群）5.4 %に対し、第2群も4.6 %と有為な差はなく、コレステロール、トリグリセライドにおいても差はなかつた。

以上の実験例1、2および3によつて、茶カテキン類（特にEGCG）はラットに脂質、特にコレステロールを強制的に増加させる飼料を与えた時、血中および肝臓中の脂質、特にコレステロールの増加を顕著に抑制することがわかつた。さらに、基本食を与えた時には、血中および肝臓中の体成分として重要なコレステロールに影響を与えないことも明らかとなつた。

急性慢性試験の結果を以下に示す。

ICR系マウス雄6週令にEGCGを経口投与した場合、1週間後のLD₅₀は2314 mg/kgであつた。さ

持闇昭60-156614(5)

第8表

	第1群	第2群
ヘマトクリット (%)	45.2±0.7 ^{a)}	44.4±0.5 ^{a)}
ヘモグロビン (g/dl)	14.07±0.12 ^{a)}	13.83±0.28 ^{a)}
グルコース (mg/dl)	166±5 ^{a)}	170±1 ^{a)}
総コレステロール (mg/dl)	95.1±4.1 ^{a)}	103.5±5.3 ^{a)}
Free-コレステロール (mg/dl)	30.2±1.7 ^{a)}	31.5±1.4 ^{a)}
総コレステロール-Free-コレステロール (mg/dl)	64.9±2.5 ^{a)}	72.0±4.2 ^{a)}
HDL-コレステロール (mg/dl)	55.6±2.9 ^{a)}	51.7±2.1 ^{a)}
LDL-コレステロール (mg/dl)	14.2±1.8 ^{a)}	17.2±1.4 ^{a)}
トリグリセライド (mg/dl)	164±22 ^{a)}	165±23 ^{a)}

a) 1) p = 0.05における有意差表示

第9表

	第1群	第2群
総脂質 (%)	5.35±0.19 ^{a)}	4.58±0.05 ^{a)}
総トリグリセライド (mg)	91.6±8.7 ^{a)}	73.7±4.0 ^{a)}
トリグリセライド (mg/肝臓)	11.7±1.0 ^{a)}	8.9±0.6 ^{a)}
総コレステロール (mg)	35.4±1.4 ^{a)}	35.3±1.2 ^{a)}
コレステロール (mg/肝臓)	4.55±0.15 ^{a)}	4.36±0.07 ^{a)}

a) 1) p = 0.05における有意差表示

に、ICR系マウス雄5週令にEGCGを腹腔投与した場合、1週間後のLD₅₀は150 mg/kgであつた。

本発明のコレステロール上昇抑制剤を人体に投与する場合は、通常1日追2~5g程度を経口的に服用することが好ましく、そのままあるいは適宜希釈剤を加えて増量し散剤として服用してもよい。さらに、錠剤またはカプセル剤としてもよい。即ち乳糖、ぶどう糖等の賦形剤；でんぶん糊液、CMO糊等の結合剤；でんぶん、結晶セルロース等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑潤剤等を用いて錠剤またはカプセル剤を製造することができる。また、錠剤には必要に応じて被衣を施してもよい。

以下に製剤を実験例として示すが、製剤はこれのみに限定されるものではない。

実施例 製剤

粗カテキンまたはBOOC	100 mg
精製無水ケイ酸	80 mg
結晶セルロース	140 mg
乳糖	適量

ステアリン酸マグネシウム

24

上記組成物を常法に従い1段に成形する

特許出願人 三井森林株式会社

代理人 弁理士 久保田 藤郎

